

第15回 日本臨床薬理学会 1994年12月1～2日 アクトシティ浜松

## 当科における口腔領域悪性腫瘍に対する TPP, TPF 化学療法の臨床経験—4'-O-Tetrahydropyranyl Adriamycin (THP-ADM) の血中動態—

松下文彦\* 橋本賢二\* 山口万枝\*  
佐塚太一郎\* 上田吉生\* 式守道夫\*  
福田廣志\*

目的：扁平上皮癌が大部分を占める口腔癌に対しては、従来よりBLM、PEPさらにCDDPを用いた化学療法が有効とされており数多くの報告がある。なかでもCDDPとPEPを併用したPP療法が有用とされているが、われわれはさらに、THP-ADMを先行投与したTPP化学療法および、PEPを5-FUに代えたTPF化学療法を行い、高い奏効率が得られている。THP-ADMはanthracycline系の抗癌抗生物質で、副作用はADMより少なく、抗腫瘍効果はADMと同等あるいはそれより強いといわれ、臨床上でも広いスペクトラムの腫瘍に効果を示している。そこで今回、THP-ADMの特性を理解する目的で、臨床的に本薬剤の血漿内、血球内および組織内濃度を測定し、動脈内投与の場合と静脈内投与の場合とで比較検討した。

方法：対象は、頭頸部悪性腫瘍と診断され、当科におけるregimenに従ってTPPあるいはTPF療法を1クール以上施行した患者のうち、これをneo-adjuvant chemotherapyとしてその終了後2週以上経過した後に、手術によって原発病巣を含めた切除手術を行い、組織を採取し得た12例である。性別は男性8名、女性4名で、年齢は46～78歳(平均59.3歳)であった。腫瘍原発部位は下顎歯肉4例、舌4例、上顎歯肉1例、口底1例、下

顎骨中心性1例、耳下腺部1例で、腫瘍組織は、扁平上皮癌11例、腺様嚢胞癌1例であった。THP-ADMの投与方法は、動注(全例浅側頭動脈より)9例、静注3例であった。投与量はいずれも $20\text{mg}/\text{m}^2$ とし、これを手術時にone shotで動注あるいは静注にて先行投与し、投与直後、投与後30分、1、2、4、12および24時間で末梢静脈より採血をして血漿と血球を分離後、濃度測定をした。組織内濃度は、薬剤投与後30分から6時間(手術内容、部位により組織採取に時間的ずれが生じる)の間に採取した各組織において測定した。濃度測定はいずれも液体クロマトグラフィー法にて行った。

結果：

### 1. 血液中濃度について

動注、静注とも血漿および血球内THP-ADM濃度は、注入直後から1～2時間後にかけて急速な低下がみられた。その後4～6時間後まで緩徐に低下し、6～12時間後に若干の上昇の後さらに低下する傾向にあった。血球内濃度は、血漿内濃度よりも常に高い値を示し、血漿内濃度と平行して減衰した。

### 2. 組織内濃度について

手術時に採取した各組織におけるTHP-ADM濃度は、動注症例の方が静注症例よりも100倍以上の高値を示した。組織別では、腫瘍内、舌、頬粘膜、歯肉、リンパ節および筋組織にも良好な組織移行が認められた。

\* 浜松医科大学歯科口腔外科  
〒431-31 浜松市半田町 3600

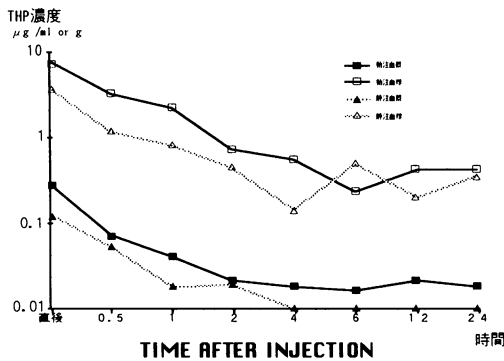


Fig. 1. 薬剤投与後のTHP濃度の推移（血液中）

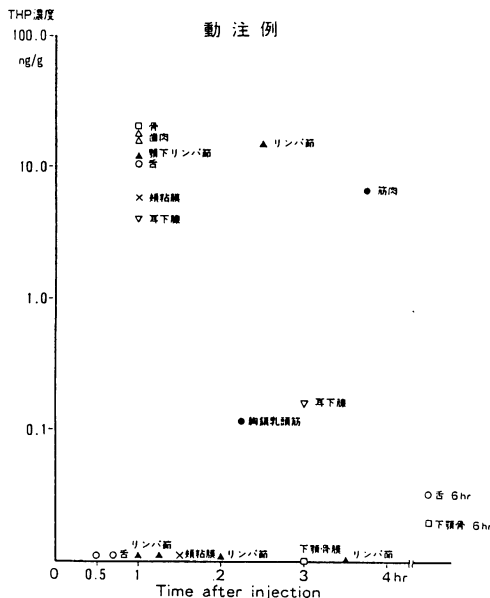


Fig. 2. 薬剤投与後のTHP濃度の推移（組織中）

考察：THP-ADMは、投与後きわめて早期より血液中から消失し、速やかに組織へと移行するというanthracycline系薬剤の特徴的性格を持っているが、肝や腎、心臓などに高濃度に分布するADMとは異なり、肺と脾に主に分布し、消化管粘膜や腺組織、リンパ節、骨髄などでも高濃度の移行がみられる<sup>1,2)</sup>。特にリンパ節や骨髄では、比較的長時間（8時間以上）にわたって濃度が維持される。本臨床例でも、投与直後から1～2時

間後までに急激な血中濃度の低下がみられ、その後6～12時間でわずかなreboundもみられたが、全体的には緩徐に減少した。しかし、24時間後においてもある一定の血中濃度を示す傾向にあり、その変化は動注、静注ともほぼ同様のものであった。組織への移行が速やかであるのに比して、組織からの解離がゆっくりと行われていることが予想される。組織移行については、腫瘍をはじめ、リンパ節や口腔粘膜でも高い組織内濃度が確認された。anthracycline系薬剤は体循環（中枢）コンパートメントの分布容量が小さく、組織（末梢）コンパートメントの分布容量が大きいことが特徴であり、薬剤投与後3時間を経過しても、なお高い組織内濃度を示した症例も確認され、それらのことが裏付けられた。また、投与経路別では、動注症例において、静注症例の100倍以上の高濃度を示したのもあり、この点において動注療法の高い有効性が示唆された。

まとめ：THP-ADMを動注あるいは静注にてone shot投与し、血中（血漿中および血球内）濃度と組織内濃度を測定した。本剤は、速やかな血中からの遊離と組織への移行を示し、かつ一定の濃度で比較的長時間組織および血中に留まる傾向が認められた。投与経路別では、腫瘍および腫瘍周囲組織への移行は、動注の方が静注よりもはるかに良好な値を示した。

引用文献

1) 藤田浩, 刀根弘, 他: 抗癌剤のPharmacodynamics-とくにadriamycin, THP-adriamycin, Aclacinomycin について-. *Oncologia* 7:475-489, 1983.  
 2) 刀根弘, 井口博史, 他: 新抗腫瘍性抗生物質(2"R)-4'-0-Tetrahydropy-ranyl adriamycin のラットにおける生体内動態-単回投与試験-. *Jap. J. Antibiotics* 39:612-628, 1986.